

Use of polyvalent bacteriophages

Patent number: DE19828596
Publication date: 1999-02-11
Inventor: NODAR A DANIELA DR (DE)
Applicant: NODAR A DANIELA DR (DE)
Classification:
- international: A61K39/112
- european: A61K35/76
Application number: DE19981028596 19980626
Priority number(s): DE19981028596 19980626; DE19971027138 19970626

Abstract of DE19828596

Use of polyvalent bacteriophages and conventional carriers, excipients and/or additives in phosphate-buffered saline with a pH of 7.4, to treat bacterial infections, is new.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 28 596 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 39/112

⑦1 Aktenzeichen: 198 28 596.5
⑦2 Anmeldetag: 26. 6. 98
④3 Offenlegungstag: 11. 2. 99

DE 198 28 596 A 1

⑥6 Innere Priorität:

197 27 138. 3 26. 06. 97

⑦1 Anmelder:

Nodar, A.Daniela, Dr., 31812 Bad Pyrmont, DE

⑦4 Vertreter:

Gehrke, P., Dipl.-Biol.Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 45894
Gelsenkirchen

⑦2 Erfinder:

gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Wirksames Arzneimittel gegen bakterielle Erkrankungen und Herstellung desselben

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches sich durch den Gehalt an Bakteriophagen als Wirkstoff neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen auszeichnet, und die Verwendung von Bakteriophagen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Krankheiten.

DE 198 28 596 A 1

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches gegen die Erkrankungen bakterieller Art wirksam ist und die Verwendung desselben.

- 5 Im Stand der Technik sind bakterielle Erkrankungen hinlänglich bekannt. Es zeigt sich, daß die Bakterien, z. B. Staphylokokken, Streptokokken oder dergleichen, zunehmend resistent werden gegenüber herkömmlichen Antibiotika, so daß beispielsweise Lungenentzündungen oder Blutvergiftungen häufig mit Antibiotikamitteln nicht mehr hinreichend bekämpft werden können, da die Bakterien nicht nur unempfindlich werden gegen bestimmten Antibiotika, sondern die Resistenz sich auf viele verschiedene Arten von Antibiotika gleichzeitig bezieht. Diese Multiresistenz der
10 Bakterien führte zunehmend zu einer Untherapierbarkeit, so daß Infektionen nicht selten tödlich verlaufen. Es erweist sich sogar, daß Infektion, die früher vor dem Auftreten der Resistenz oder gar der Multiresistenz von Bakterien in hinlänglicher Weise mittels herkömmlicher Antibiotika bekämpft werden konnten, nunmehr aber gar zu letalem Ausgang der Patienten führt.

- Beispielsweise zeigt sich, daß auch bei dem Einsatz der Antibiotika bei der Chemotherapie als antimikrobielle Wirkstoffe zunehmend die mit der Chemotherapie auftretbaren bakteriellen Entzündungen aufgrund der Multiresistenz der Bakterien schwer oder gar nicht zu bekämpfen sind. Die Multiresistenz zeigt sich beispielsweise sowohl bei Kohlenhydrat-Antibiotika, makrocyclische Lactone, Cienone, Aminosäuren- und Peptid-Antibiotika, N-haltige Heterocyclische Antibiotika, O-haltige heterocyclische Antibiotika als auch bei alicyclischen und aromatischen Antibiotika.

- Darüber hinaus finden sich multiresistente Bakterien insbesondere in Krankenhäusern, so daß die aufgrund des Hospitalismus an bakteriellen Entzündungen dort erkrankten Patienten wenig Aussicht haben, mittels herkömmlicher Antibiotika mit Aussicht auf Erfolg therapiert zu werden.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die oben genannten Nachteile des Stands der Technik zu beseitigen. Darüber hinaus soll ein Arzneimittel bereitgestellt werden, welches nicht nur wirkungsvoll Bakterien im Organismus des Patienten bekämpft, sondern hinzukommend insbesondere unabhängig von der möglichen Resistenz oder gar Multiresistenz der Bakterien gegenüber herkömmlichen Antibiotika die bakteriellen Entzündungen regelmäßig zu therapieren vermag. Weiterhin soll es erwünscht sein, daß ein Arzneimittel bereitgestellt wird, welches gezielt bestimmte Bakterien anzugreifen bzw. die bakterielle Entzündung im Patienten zu beseitigen vermag, ohne daß wesentliche Nebenwirkungen oder Gegenanzeigen zu beachten sind.

- Die Aufgabe wird gelöst durch den Anspruch 1 und den Nebenanspruch. Die Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel weist Bacteriophagen des polyvalenten Typs als Wirkstoff neben herkömmlichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen auf.

- Unter Bacteriophagen des polyvalenten Typs werden im Sinne der Erfindung auch solche verstanden, die ebenso die Vertreter eines Bakterienstammes wie Enterobacteriaceae z. B. die Vertreter Proteus insbesondere P. vulgaris, die Vertreter Salmonella, die Vertreter Yersinia insbesondere Y. pestis, enterocolitica, die Vertreter Vibrio, die Vertreter Enterobacter, die Vertreter Escherichia insbesondere E. coli, usw., oder Micrococcaceae z. B. die Vertreter Staphylococcus insbesondere S. aureus, S. epidermidis zu lysieren vermögen, unabhängig davon erfolgt die Lyse, ob die Lyse von Vertretern eines Bakterienstammes erfolgt, die gegen bestimmte Antibiotika resistent sind, beispielsweise gegen Oxacillin (Oxacillin Resistenz Staph. aureus = ORSA) oder Metacillin (Metacillin Resistenz Staph. aureus - MRSA) resistent sind.

- Ebenso ist es möglich, daß polyvalente Bacteriophagen gegen mehrere Vertreter eines Stammes gleichzeitig zu wirken bzw. diese gleichzeitig zu lysieren vermögen. Polyvalenz bedeutet ebenso im Sinne der Erfindung das Vermögen der Bacteriophagen zur Lyse von verschiedenen Bakterienstämmen. Ebenso ist es möglich, die die Bacteriophagen, welche Staphylococci zu lysieren vermögen, als Staphylophag zu bezeichnen, in entsprechender Weise können sonach die betreffenden Bacteriophagen als Streptophag, Proteusphag, Pyophag (für Mischung von Phagen gegen eitrige Mikroben),
45 Yersinia-Phag, MRSA-Phag oder ORSA-Phag genannt werden.

Eine besondere Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Arzneimittels betrifft den Gehalt an Streptophag, Proteusphag, Pyophag, Yersinia-Phag, MRSA-Phag und/oder ORSA-Phag als Wirkstoff neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen in phosphatgepufferter physiologischer Kochsalzlösung mit pH 7,4.

- Im Sinne der Erfindung werden auch Bacteriophagen je nach dem Wirtsbakterium, mit welchem die Herstellung von Bacteriophagen möglich ist, bezeichnet, z. B. Bacteriophagen des Yersinia-Typs, oder die des Proteus-Typs.

- In einer bevorzugten Ausführungsform können als Wirkstoff Bacteriophagen des virulenten Typs und/oder des lyso-genen Typs verwendet werden. Insbesondere eignet sich ein Arzneimittel, welches Bacteriophagen des ORSA-Typs aufweist, die also z. B. die Oxacillin Resistenz Staph. aureus lysieren können. Auch kann das erfindungsgemäße Arzneimittel, welches Bacteriophagen des ORSA-Typs aufweist, auch noch Bakterien, die gegen Metacillin resistent sind, Staphylococci des MRSA Typs lysieren.

- So kann das erfindungsgemäße Arzneimittel beispielsweise gerade bei Patienten, in der Intensiv- und Transplantationsmedizin aber auch bei symptomatischen Behandlungen wirkungsvoll eingesetzt werden, zumal die den Bacteriophagen insbesondere des virulenten Typs in der Bakterienzelle zu der Herstellung von einer Vielzahl weiterer wirksamer Bacteriophagen mit Vernichtung der Wirtsbakterie vorteilhafterweise führt, die wiederum ein weiteres Eindringen in anderen Bakterienzellen und Lysis derselben ermöglichen.

- Gerade die oben genannten Bacteriophagen des Staphylococcus-Typs, insbesondere die des ORSA-Typs, der Salmonella-Gruppe ABCDE und/oder des Yersinia-Typs können nicht nur zur Behandlung von bereits mit Bakterien infizierten Patienten appliziert werden, sondern es zeigt sich ebenso, daß das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder zur Sanierung von Rekonvaleszenten eingesetzt werden kann.

- Bei der Verwendung des erfindungsgemäßen Arzneimittels, welches Bacteriophagen der Salmonella-Gruppe ABCDE enthält, befinden sich die Bacteriophagen in einer physiologischen Kochsalzlösung, in einer Anzahl von mindestens 10^5 bis 10^{10} Bacteriophagen/ml. Die Bacteriophagen werden gewonnen als Filtrat der Phagolysate von Vertretern der Salmonellen, Paratyphus A, Paratyphus B, Typhomirium, Heidelberg, Colera, Swiss, Oranienburg, Dublin, Anatum, Newland.

Jede Präparatcharge wird auf physische Eigenschaften, Sterilität, Toxizität, biologische Aktivität sowie Exotoxingehalt geprüft und quantifiziert und zertifiziert.

5

Ausführungsbeispiele

Bei der Applikation des erfindungsgemäßen Arzneimittels, welches Bacteriophagen der Salmonella-Gruppe ABCDE aufweist, werden die Bacteriophagen aus dem Filtrat der Phagolysate der salmonellen Bakterien Paratyphus A, Paratyphus B, Typhomirium, Heidelberg, Cholera Swiss, Oranienburg, Dublin, Anatum, Newlands hergestellt in einer für den Fachmann hinreichend bekannten Verfahren. Ebenso erfolgt auf herkömmliche Weise die Anreicherung der Bacteriophagen aus den Lysaten der Bakterien. Die Bacteriophagen befinden sich in einer Anzahl von vorzugsweise mindestens 10^5 bis 10^6 Bacteriophagen/ml physiologische Kochsalzlösung, die mit Phosphatpuffer auf pH 7,4 gepuffert ist. Die Applikation der in der Tabelle unten angegebenen Dosen erfolgt eine Stunde vor der Mahlzeit oral oder in Form eines Klysma. Aufgrund der Sedimentationsfähigkeit der Bacteriophagen ist es zweckmäßig, vor der Entnahme eines aliquot und vor der Applikation das erfindungsgemäße Arzneimittel zu schütteln zwecks der Möglichkeit der Aufrechterhaltung einer konstanten Bacteriophagenanzahl in der Dosis. Die Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt über 7 Tage.

20

Tabelle 1

Alter	Dosis (ml)	Häufigkeit -mal	als Klysma (ml)	Häufigkeit -mal	Ergebnis Bakterienabnahme um (%)
Kleinkinder					
a. bis 6 Monate	10	2-3	20	1	40
b. 0,5 bis 3 Jahre	20	2-3	30-40	1	
c. 3 bis 8 Jahre	20	2-3	40-50	1	
d. Kontrolle	Gabe von phosphatgepuffer physiologischer Kochsalzlösung				0
e. ab Jahre und					
Erwachsene	40	2-3	40-100	1	>50
f. Kontrolle	Gabe von phosphatgepuffer physiologischer Kochsalzlösung				0

50

Es zeigt sich, daß bereits nach drei Tagen die Anzahl der Bakterien im Gensatz zu den Kontrollen (keine Bakterienabnahme) deutlich abnimmt. Im Fall a. z. B. bis 40%, im Falle. um mehr als 50%. Falls nach sieben Tagen eine Therapie der bakteriellen Entzündung nicht zu beobachten ist, ist es zweckmäßig, die Behandlung über einen Behandlungszeitraum von weiteren sieben Tagen zu wiederholen. Auch die Applikation gemäß e. eignet sich zur Sanierung von Rekonvaleszenten über einen Zeitraum von fünf Tagen.

55

Die Kombination der Bacteriophagen in der oben genannten Anzahl pro ml physiologische Kochsalzlösung zusammen mit antibiotischen Zusatzstoffen führten zusehends einer weiteren Besserung und Verstärkung der Wirkung der Bacteriophagen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel (nicht gezeigt).

60

In einem weiteren Ausführungsbeispiel enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel polyvalente Phagen des Pyobakterium-Typs. Die Phagolysate wurden gesammelt als Cocktail aus Strepto-, Staphylo-Bakterien des ORSA- und MRSA-Typs, E. coli, Pseudomonas aeruginosa und Proteus-Bakterien sowie andere mögliche, Mikroflora entsprechende, Bacteriophagen-Kombination. Das erfindungsgemäße Arzneimittel konnte eingesetzt werden bei Hautirritationen, Hautinfektionen, Furunkeln, Abszessen oder dergleichen, tief infiltriertes und abszedierende Sykosis, bei eitrigen septischen Wunden und bei entzündlichen und infektiösen im Mund und im Rachen befindliche Prozessen, beispielsweise Mandelentzündung, Rachenschleimhautentzündung, schmerzhaft Entzündung der Mundschleimhaut mit oberflächlichen Gewebedefekten, Zungenentzündung, Zahnfleischentzündung, Erkrankung des Zahnbettes und deren Begleiterscheinung, infizierte Zahnfächer, gynäkologisch-entzündliche Prozesse wie Endometritis usw. Auch konnte entsprechend der oben

65

genannten Applikationsweise gemäß e. eine Linderung der bakteriellen Entzündung bei Auftreten von Allergien und Nebenwirkungen beobachtet werden.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wurde in Form eines Sprays auf die oben genannten Hautirritationen und bakteriellen Hautentzündungen mehrmals täglich (bis zu dreimal) über einen Zeitraum von drei bis fünf Tagen angewendet. Bei beispielsweise den Rachenschleimhautentzündungen war ebenso die Applikation des erfindungsgemäßen Arzneimittels als Tamponierung und Einsprühen bei gynäkologisch-entzündlichen Prozessen die bakteriellen Entzündungen wirkungsvoll beseitigen. Nach Gurgeln oder Aufsprühen des erfindungsgemäßen Arzneimittels, welches mindestens 10^5 bis 10^6 Bacteriophagen/ml physiologische Kochsalzlösung aufweist, erfolgt ein Nachspülen mit einer 3 bis 5% Natriumbicarbonatlösung oder Phosphatpuffer. Die Applikation konnte gleichfalls in Körperhöhlen wie Bauch, Pleura, in Gelenken oder Hautverbrennungen appliziert werden.

Ebenso zeigen sich Verringerungen und gar Beseitigungen von bakteriellen Entzündungen bei intramuskulärer oder intravenöser Applikation des erfindungsgemäßen Arzneimittels. Das Gurgeln und anschließende Spülen erfolgt üblicherweise über eine Minute. In einem weiteren Ausführungsbeispiel konnte auf die bakteriellen Hautentzündungen mittels eines Pinsels oder eines Wattestäbchens das erfindungsgemäße Arzneimittel aufgetragen werden. Auch hier zeigten sich weder Nebenwirkungen noch Gegenanzeigen.

Da das erfindungsgemäße Arzneimittel bakterielle Entzündungen wirksam therapiert, unabhängig von dem Vorliegen resistenter oder gar multiresistenter Bakterien, keine Nebenwirkungen oder Gegenanzeigen aufweist, ein hinreichendes Maß an Verträglichkeit dem Patienten bietet und ebenso mit herkömmlichen Antibiotika eine Wirkungssteigerung erfährt, sind aufgrund der Ausgewogenheit der Eigenschaften und Vorteile das erfindungsgemäße Arzneimittel diese für den Fachmann als unerwartet anzusehen.

Patentansprüche

1. Arzneimittel **gekennzeichnet durch** den Gehalt an polyvalenten Bacteriophagen als Wirkstoff neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen in phosphatgepufferter physiologischer Kochsalzlösung mit pH 7,4.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch den Gehalt von mindestens 10^5 bis 10^{10} Bacteriophagen/ml.
3. Arzneimittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch den Gehalt von mindestens 10^5 bis 10^8 Bacteriophagen/ml.
4. Arzneimittel nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch den Gehalt von mindestens 10^5 bis 10^6 Bacteriophagen/ml.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch den Gehalt von mindestens 10^6 bis 10^8 Bacteriophagen/ml.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet, daß als Zusatzstoffe Antibiotika, Immunrepressiva und/oder Cytostatika verwendet sind.
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gekennzeichnet, daß als Hilfsmittel physiologische Kochsalzlösung verwendet ist.
8. Verwendung von Bacteriophagen zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung von bakteriellen Krankheiten.
9. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 8, per os, subkutan, intramuskulär, intravenös und/oder auf Schleimhäuten in Form von Spray.
10. Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit polyvalenten virulenten Bacteriophagen als Wirkstoff gegen Bakterien und gegen die von den Bakterien hervorgerufenen bakteriellen Entzündungen in Säugern, insbesondere im menschlichen Organismus, welche aus Abwässern oder entzündlichem Exsudat gewonnen werden und mittels Bakterien, welche in Säugern, insbesondere im menschlichen Organismus, die bakteriellen Entzündungen hervorrufen, angereichert werden.

Es zeigt sich, daß die biologische und immunbiologischen Eigenschaften die Heil- und Sanierungswirkung des erfindungsgemäßen Arzneimittels verständlicherweise von der Fähigkeit der Bacteriophagen abhängt, eine Lysis, also ein Aufplatzen der bakteriellen Zellen, hervorzurufen. Die Bacteriophagen der Salmonella-Gruppe als Bestandteil des erfindungsgemäßen Arzneimittels können ebenso zur Behandlung von bakteriellen Entzündungen bei Kindern und Erwachsenen, zur Sanierung der Rekonvaleszenten sowie zur Prophylaxe als auch bei Epidemie-Gefahren verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel weist in einer weiteren Ausführungsform mindestens 10^5 bis 10^8 Bacteriophagen/ml, noch mehr bevorzugt mindestens 10^5 bis 10^6 Bacteriophagen/ml und noch weiter vorteilhaft mindestens 10^6 bis 10^8 Bacteriophagen/ml in einer phospatgepufferten physiologischen Kochsalzlösung mit pH 7 bis 7,8, vorzugsweise pH 7,4 auf. Die Applikation des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann oral oder durch Inhalation in Spray-Form aufgenommen werden. Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann vorliegen z. B. als Injektion, Spray, Dragee, Kapsel, Spülflüssigkeit oder dergleichen. Die Applikation macht eine Behandlung von ca. 5 bis 7 Tagen erforderlich. In einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Arzneimittel zusätzlich noch herkömmliche Antibiotika, Immunrepressiva und/oder Cytostatika als Zusatzstoffe aufweisen. Das erfindungsgemäße Arzneimittel in dieser Kombination erhöht wesentlich die pharmazeutische Wirkung. Ebenso ist es möglich, Bacteriophagen an dem Fachmann hinlänglich bekannten Trägerstoffen gebunden mit Depotwirkung zu applizieren. Vorteilhaft ist es ebenfalls, daß keine Nebenwirkungen, allergischen Reaktionen oder Gegenanzeigen, die zu vermeiden sind, aufzutreten vermögen. Ebenso ist es von Vorteil, wenn das erfindungsgemäße Arzneimittel als Kombinationspräparat chemotherapeutische Wirkstoffe enthält.

Bei der Applikation des erfindungsgemäßen Arzneimittels, welches polyvalente Bacteriophagen des Yersinia-Typs aufweist, werden gleichfalls die Bacteriophagen in der oben genannten Konzentration pro ml physiologische Kochsalzlösung zur Behandlung, Prophylaxe oder zur Sanierung von Rekonvaleszenten eingesetzt werden. Insbesondere eignen sich diese Bacteriophagen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von Darminfektionen des Yersiniose bei Kindern und Erwachsenen. Von Vorteil ist es hinzukommend, wenn das erfindungsgemäße Arzneimittel beispielsweise bei der Behandlung der Darminfektion Yersiniose per os vor der Einnahme von Mahlzeiten eingenommen wird. Auch hier erfolgt die Applikation über einen Zeitraum von 5 bis 6 Tagen.

Ebenso ist es möglich, das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Klysma zu applizieren. Vorbeugend wirken kann das erfindungsgemäße Arzneimittel mit Bacteriophagen des Yersinia-Typs bei Auftreten von Epidemien bakterieller Art. Hierbei ist die Applikation von 40 ml einmal pro Woche über einen Zeitraum von ein bis zwei Monaten hinreichend. Ebenso zeigen sich keine wesentlichen Gegenanzeigen oder Nebenwirkungen.

Vorbereitung zu Herstellung

Spezielle Rohstoffe für Präparat sind die Phagenrassen und Bakterienstämme.

1. Bakterienstämme werden aus Patienten isoliert, die entsprechende ethiologische Krankheit aufweisen.
2. Aussuchen oder Screening von Bakterienstämmen oder Phagen für die Herstellung mit S und So Formen.

Die Bakterienstämme oder Phagen werden einmal pro Quartal morphologisch, serologisch und biochemisch geprüft.

3. Die Bakterienstämme oder Phagen, die morphologisch, serologisch oder biochemisch nicht übereinstimmen, werden verworfen.
4. Die Bakterienstämme oder Phagen werden in trockenem Milieu oder auf die entsprechenden Flüssig- oder Festnährboden aufbewahrt.
5. Die Phagen können aus der Umwelt (Abwässer, Wasserreservoir), sowie aus entzündlichem Exsudat, Eiter oder Kot ausgesondert (gewonnen) werden.
6. Die Phagorassen müssen virulente Phagen enthalten, die vollständig entsprechende Bakterienstämme lysieren können.
7. Isolierte Phagen werden auf die Empfindlichkeit zu Mikrobenkeimen getestet. Im Fall schwacher Empfindlichkeit werden Phagen mittels Phagenpassage (Adaptation) in Gegenwart von Bakterienstämme angereichert.
8. Nach hinreichender Aktivität werden Mutterphagen (Ausgangsphegen) in Gefäßen steril überführt und aufbewahrt bei $+2 - 10^\circ\text{C}$.

Herstellung

1. Die Zubereitung der Nährboden für den Präparat.
2. In die Nährboden werden Mutterphagen und Bakterienstämme zusammen vermischt.

Beides wird gleichzeitig ausgeführt in solchem Ausmaß, daß volle Lysis der Bakterienstämme erzielt werden muß. Das wird experimentell festgestellt.

3. Inkubation der Kultur wird bei 37°C 16–18 Stunden lang durchgeführt. Während dieser Zeit muß totale Lysis erzielt sein. Zur Kontrolle dienen nur Bakterienstämme ohne Phagen, die überwacht wird.

Die Kulturen ohne Lysis werden verworfen.

4. Sterile Filtration die Phagolysate wird durch Milliporfilter erreicht.
5. Steriles Abfüllen des Präparats in Ampullen.
6. Kontrolle der hergestellten Präparate.

- Leerseite -